

**FORMACIÓN CONTINUADA**

# ¿Qué estatina es más eficiente?

## Conceptos y aplicaciones en evaluación económica

**A. García-Altés<sup>a</sup> y A.J. Jovell<sup>b</sup>**<sup>a</sup>Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. <sup>b</sup>Fundació Biblioteca Josep Laporte y Universitat Autònoma de Barcelona.

### Introducción: colesterol y estatinas

Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las causas principales de mortalidad, si no la más importante, en los países desarrollados. En 1992, las enfermedades del corazón figuraban en segundo lugar como causa de muerte en España, tras los tumores malignos, con una tasa de mortalidad de 191,8 por 100.000 habitantes, representando el 22,6% de los fallecimientos<sup>1</sup>. Un estudio reciente estimaba que en España, en 1993, las enfermedades cardiovasculares eran las primeras en cuanto a gasto sanitario, incluyendo la atención primaria, la atención hospitalaria y la atención farmacológica<sup>2</sup>. Los niveles elevados de colesterol sérico constituyen uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la arteriosclerosis y el incremento de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares<sup>3</sup>. Las lipoproteínas, en especial las lipoproteínas de baja densidad (LDL), han demostrado desempeñar un papel principal como factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares. En 1993, el National Cholesterol Education Program (NCEP II) señaló que existía una correlación positiva entre valores elevados de colesterol LDL y riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares, y que al disminuir el nivel de colesterol total y de colesterol-LDL (cLDL) se reducía este riesgo<sup>4,5</sup>.

Las terapias disponibles para disminuir las cifras de colesterol total y cLDL son diversas, incluyendo entre otras cambios en la dieta, ejercicio físico y tratamientos farmacológicos,

cada una de ellas con distintos niveles de efectividad y eficiencia<sup>6-8</sup>. La evidencia científica disponible hasta el momento indica que los inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), conocidos como estatinas, resultan un tratamiento seguro y eficaz de la hipercolesterolemia, tanto en la prevención primaria<sup>9,10</sup> como en la secundaria<sup>11-14</sup> de episodios cardiovasculares.

Es por ello que se deberían valorar los resultados alcanzados a medio y largo plazo por los tratamientos en términos de reducción del riesgo de enfermedad, el número de episodios cardiovasculares, los costes que suponen el establecimiento de las terapias, así como los posibles beneficios obtenidos como consecuencia de la efectividad de la prevención primaria y secundaria en la reducción de la enfermedad. En este sentido, el análisis económico permite valorar este tipo de decisiones.

Las técnicas de análisis económico permiten evaluar de forma conjunta y comparativa los beneficios y costes asociados al tratamiento con fármacos y al tratamiento no farmacológico de las enfermedades cardiovasculares. Esta evaluación comparativa permite adoptar decisiones clínicas respecto a qué tratamiento es más eficiente en función del perfil de riesgo basal de los pacientes, pudiendo estimar el coste asociado a una medida de efecto específica: años de vida ganados, número de vidas salvadas, reducción teórica del riesgo, ahorro conseguido y años de vida ajustados por calidad.

El objetivo de este trabajo es introducir las características generales del análisis económico en su aplicación al tratamiento de las enfermedades cardiovasculares con estatinas en el Sistema Nacional de Salud.

### Método: evaluación económica

El análisis económico engloba un conjunto de técnicas que tienen como objetivo identificar, medir, valorar y comparar los costes y las posibles consecuencias de las diferentes opciones de abordaje diagnóstico y/o terapéutico disponibles en el manejo de una condición clínica específica. Las alternativas comparadas varían en función de la disponibilidad de evidencia científica respecto a las medidas y técnicas seleccionadas, su aplicabilidad e interpretación en la práctica clínica habitual o la presencia de incertidumbre respecto a su posible eficiencia. En la **tabla 1** puede encontrarse una descripción de los principales elementos a tener en cuenta en todo estudio de análisis económico.

Si bien para medir los costes y los efectos la evaluación económica dispone de diversas metodologías, quizás sea el análisis coste-efectividad la más utilizada en atención primaria. En el cálculo de los costes deben identificarse todos los recursos implicados en la intervención que se valora. En evaluación económica, suele distinguirse entre costes directos, indirectos e intangibles. Los costes directos son aquellos costes directamente atribuibles a la aplicación de la tecnología considerada sobre la población seleccionada, incluyendo el tiempo de trabajo del personal, los equipos, las infraestructuras, los fármacos o los fungibles. Es relevante no solamente considerar los costes iniciales derivados de un procedimiento terapéutico médico o quirúrgico, sino también los costes secundarios atribuibles al proceso de la técnica terapéutica, así como a las complicaciones que puedan presentarse durante el período de seguimiento, es decir, los costes inducidos.

TABLA 1. Principales elementos de los estudios de análisis económico

Características	Definición
Objetivo	Objetivo de investigación claramente definido que incluya un problema de salud específico
Alternativas	Conjunto manejable de tecnologías médicas a comparar de las que se disponga de evidencia
Perspectiva	Punto de vista desde el cual se formula la pregunta de estudio: sociedad, sistema sanitario, proveedor, asegurador o individuo
Costes	Los análisis pueden incluir costes directos (derivados del uso de una determinada tecnología), costes indirectos (derivados de la pérdida de productividad del paciente o de la gente relacionada con él, como consecuencia de la enfermedad), y costes intangibles (derivados del dolor y el sufrimiento)
Resultados de salud	La medida de los resultados de salud de las tecnologías sanitarias en estudio varía según el tipo de estudio diseñado: unidades naturales, supervivencia, unidades monetarias o utilidades (años de vida ajustados por calidad, AVAC)
Horizonte temporal	Período de tiempo en el cual se tienen en cuenta y valoran los costes y los efectos en la salud de la tecnología en estudio
Tasa de descuento	La tasa de descuento se utiliza cuando el horizonte temporal es mayor de un año, para incorporar el efecto diferencial de la preferencia temporal de la sociedad
Tipo de estudio o técnica de análisis	Los tipos de estudio más utilizados en el análisis económico de tecnologías médicas son: análisis de costes, análisis de minimización de costes, análisis coste-efectividad, análisis coste-eficacia, análisis coste-utilidad y análisis coste-beneficio

Los costes indirectos son las pérdidas de productividad o costes laborales, que resultan de la aplicación de la tecnología sobre los pacientes o de la prevención de la enfermedad, producto de recibir el tratamiento, del tiempo de desplazamiento al centro sanitario o de espera para ser tratado, entre otros. Un ejemplo sería las bajas laborales atribuibles a la enfermedad cardiovascular. En cambio, los costes intangibles son los causados por el estrés, la angustia, la ansiedad, el dolor o el padecimiento. Un ejemplo de costes intangibles es la evaluación de pruebas de cribado, donde el tiempo que transcurre desde la realización de las pruebas hasta el conocimiento de su resultado puede producir angustia a los pacientes a causa de un resultado incierto o, incluso, por un resultado positivo falso, o en tecnologías cuya aplicación pueda resultar dolorosa para los pacientes. Las fuentes de información para el cálculo de costes pueden ser la contabilidad analítica de los centros que proveen los servicios, las bases de datos de costes, las tarifas públicas de reembolso o los precios de mercado que, si bien corresponden a conceptos distintos desde el punto de vista económico<sup>15</sup>, pueden servir para aproximar el valor de coste.

En este tipo de análisis, la efectividad, es decir, los efectos de las tecnologías sobre la salud, pueden medirse como años de vida ganados, supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, mortalidad evitada, casos detectados por programas de

cribado, o medidas de morbilidad como estancias hospitalarias evitadas, o infartos agudos de miocardio evitados, por poner algunos ejemplos. En ocasiones no se utilizan medidas de resultados finales como las apuntadas hasta ahora, sino medidas intermedias (*surrogate end-points*). Estas pueden ser indicadores clínicos o fisiopatológicos concretos como variaciones en el nivel de colesterol —en lugar de un indicador de resultado final como el número de infartos agudos de miocardio evitados.

La perspectiva de análisis, es decir, el punto de vista desde el que se realiza el análisis, así como el horizonte temporal seleccionado, son otros dos elementos que deben establecerse en los estudios de evaluación económica. La perspectiva de análisis utilizada determinará los costes a incluir en el estudio. En el caso de utilizar una perspectiva como la atención primaria, será suficiente con incluir los costes directos que tengan lugar en este ámbito asistencial, mientras que, en el caso de utilizar la perspectiva de la sociedad, será necesario incluir los costes tangibles —directos e indirectos— e intangibles que repercutan sobre todos los individuos de la sociedad. El horizonte temporal tiene que ser lo suficientemente amplio como para capturar todos los efectos relevantes sobre la salud, así como sobre el consumo de recursos que se produce en ese período de forma simultánea.

Una vez medidos los costes y las probables consecuencias, los estudios

han de presentar sus resultados por medio de razones que informen, al mismo tiempo, sobre las implicaciones en el consumo de recursos y los efectos sobre la salud de seleccionar una u otra alternativa. La razón coste-efectividad permite ordenar las diferentes tecnologías de menor a mayor razón coste por unidad de efecto. La regla de decisión será la de menor coste por unidad de efecto. Así, en el caso de las estatinas, podrían seleccionarse medidas intermedias como el porcentaje de reducción del cLDL o resultados finales como el número de infartos agudos de miocardio.

Para ilustrar estas técnicas de análisis económico, se ha realizado una revisión de estudios de evaluación económica mediante la cual se han identificado 4 estudios que comparaban los tratamientos hipolipemiantes con fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina<sup>16-19</sup>. El análisis de estos estudios ha permitido realizar una tabla de evidencia en la que se han resumido las características metodológicas, los resultados y las conclusiones de los estudios seleccionados (tabla 2). En la misma puede verse como características cómo la perspectiva de análisis, el horizonte temporal o los costes incluidos varían entre estudios. Los resultados clínicos de todos ellos coincidían en situar a fluvastatina y simvastatina como las estatinas más coste-efectivas para el tratamiento de los pacientes que necesitan reducciones del nivel de cLDL inferiores y superiores al 25%, respectivamente.

**TABLA 2. Principales características metodológicas de los estudios de evaluación económica sobre estatinas**

Autores, año	Aplicación	Perspectiva Horizonte temporal Tasa descuento Año referencia Unidad medida	Costes	Conclusiones
Spearman ME, Summers K, Moore V et al, 1997	Prevención primaria y secundaria	Explícita: Managed Care Organization (MCO) y paciente 6 meses No necesaria 1994 Dólares/% reducción de colesterol	Directos: precios de fármacos, de visitas médicas y de pruebas diagnósticas Indirectos: pérdida de productividad a causa de visitas, pruebas y efectos adversos	Fluvastatina para el tratamiento inicial de la hipercolesterolemia, dado que es más coste-efectivo en ambas perspectivas
Xiaodong S, Gandhi SK, Crawford SY et al, 1996	No consta	Explícita: financiador 1 año No necesaria 1996 Dólares/% reducción de colesterol	Directos: precios de fármacos	Tratamiento recomendado según la reducción deseada del nivel de LDL: < 20% - Fluvastatina, 20 mg 20-25% - Fluvastatina, 20-40 mg 25-30% - Fluvastatina, 40 mg; simvastatina, 5-10 mg, o pravastatina, 20 mg 30-35% - Simvastatina, 20 mg 35-40% - Simvastatina, 40 mg
Blum CB, 1994	No consta	No explícita 1 año No necesaria 1994 Dólares/% reducción de colesterol	Directos: costes de fármacos	Tratamiento recomendado según la reducción deseada del nivel de LDL: 20-25% - Fluvastatina, 20-40 mg Dólares/% reducción de colesterol 30-35% - Simvastatina, 20 mg 35-40% - Simvastatina, 40 mg
Martens LL, Guibert R, 1994	Prevención primaria	No explícita Años vitales 5%, índice de precios (Canadian Consumer Price Index for Health) 1993 Dólares canadienses/AVG	Directos: precios de fármacos, de visitas médicas y de pruebas de laboratorio, y coste de tratamiento de enfermedades coronarias evitadas	Fluvastatina para el tratamiento inicial de la hipercolesterolemia Nivel de colesterol pretratamiento: Nivel ↑ - ↓ Dólares/AVG - ↑ eficiencia Factores de riesgo: factores ↑ - ↓ Dólares/AVG - ↑ eficiencia

En la **tabla 3** pueden verse los resultados obtenidos del análisis coste-efectividad aplicado al contexto español. Los datos de efectividad provienen de un metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados que comparaba las 4 estatinas estudiadas<sup>20</sup>. Este estudio fue seleccionado al considerarse el estudio que presenta la evidencia científica de mayor calidad en el diseño<sup>21</sup>. A esta información se añadieron como costes los precios medios de venta de los fármacos y las dosis comercializadas en España en octubre de 1998, y se calculó el coste anual de los tratamientos. La razón coste-efectividad se midió como el coste anual del tratamiento por porcentaje de disminución media de los niveles de cLDL.

Así, poniendo atención al coste por porcentaje de reducción del cLDL, la mejor razón coste-efectividad correspondió a lovastatina, 20\* mg; seguida por fluvastatina, 20 mg; simvastatina, 10 mg; lovastatina, 20 mg, y simvastatina, 20 mg. A mayor distancia quedaron fluvastatina, 40 mg;

pravastatina, 10 mg; lovastatina, 40 mg; pravastatina, 20 mg, y simvastatina, 40 mg. En la **figura 1** puede verse gráficamente la relación coste-efectividad de los distintos fármacos según el porcentaje de reducción de las cifras de cLDL.

### Conclusiones: la interpretación de los resultados y sus limitaciones

La identificación del gasto en fármacos como una de las partidas de mayor volumen en el presupuesto de los centros y del conjunto del sistema sanitario ha motivado el interés creciente por la farmacoeconomía, nombre con el que comúnmente se conoce la evaluación económica de fármacos. La farmacoeconomía permite comparar el coste y la efectividad de las diferentes estrategias de indicación de fármacos actuales y de sus alternativas, identificando aquellas que son más coste-efectivas y orientando en la toma de decisiones respecto a la prescripción, según crite-

rios de efectividad y eficiencia terapéutica.

En general, la necesidad de adecuar las prestaciones sanitarias a las disponibilidades económicas del sistema ha hecho que la evaluación económica aplicada a la sanidad adquiera una especial relevancia, y que la comparación de diversas alternativas de actuación en términos de costes y beneficios sea útil para la toma de decisiones. En este sentido, la evaluación económica tiene una función muy importante en la determinación de prioridades.

Los resultados del análisis coste-efectividad presentado muestran la eficiencia relativa de las distintas estatinas en el tratamiento de la hipercolesterolemia en el Estado español. Lovastatina, 20\* mg, es el fármaco de elección, bajo un criterio de eficiencia, para el tratamiento de los pacientes que necesitan reducciones de la cifra de cLDL inferiores al 25%. Tal y como se ha podido comprobar, este resultado es distinto al obtenido en estudios realizados en otros con-

TABLA 3. Resultados del análisis coste-efectividad en el contexto sanitario español

Fármaco	Dosis diaria (mg)	Coste día (pts.)	Coste año (pts.)	% cLDL	Coste año/% cLDL
Fluvastatina	20	105,6	38.560	21,0	1.836,2
	40	155,3	56.686	23,1	2.453,9
Lovastatina	20	148,6	54.229	24,9	2.177,9
	20*	100,0	36.513	24,9	1.466,4
	40	237,5	86.694	30,4	2.851,8
Pravastatina	10	148,6	54.229	19,3	2.809,8
	20	213,5	77.921	26,1	2.985,5
Simvastatina	10	147,6	53.864	28,6	1.883,4
	20	209,8	76.567	34,4	2.225,8
	40	398,7	14.5531	40,7	3.575,7

% cLDL: porcentaje de disminución del colesterol-LDL; coste año/% cLDL: coste anual por porcentaje de disminución del colesterol-LDL.

\*En todos los casos, los precios de venta de las familias de estatinas variaban muy poco entre marcas comerciales (0-4,4%), por lo que se utilizaron los precios medios de venta de estos fármacos para calcular el coste anual de los tratamientos. Dado que en el caso de lovastatina 20 mg, una de las formas comercializadas suponía una reducción del precio del 48%, se consideró como si fueran 2 fármacos distintos (indicados en el texto y en las tablas como lovastatina 20 mg y lovastatina 20\* mg), calculándose 2 precios medios, con los consiguientes costes anuales.

textos, que establecían que la fluvastatina era la opción más eficiente para estos niveles de colesterol. Esto es debido al bajo precio de una de las presentaciones de la lovastatina en

España. Para disminuciones superiores, simvastatina a la dosis de 10, 20 y 40 mg es el fármaco más eficiente. De este modo, se ha puesto de manifiesto la importancia de considerar

no sólo el rigor metodológico con que se aplican las técnicas de evaluación económica, sino también factores locales que garantizan la validez externa o aplicabilidad de los estudios, como son las variaciones en los precios relativos de los recursos, los valores de riesgo basal de las enfermedades coronarias, incluyendo factores genéticos y estilos de vida, la disponibilidad de recursos sanitarios, las variaciones en la práctica médica o los incentivos a profesionales e instituciones<sup>22</sup>. A pesar de ello, sería conveniente poder disponer de datos de calidad sobre efectividad en el contexto de los pacientes españoles, donde el riesgo de enfermedad coronaria parece ser menor<sup>23-25</sup> y, por lo tanto, la necesidad de la terapia y la efectividad de la misma pueden variar<sup>26</sup>, en función de la prevalencia de los factores de riesgo y su impacto epidemiológico, en términos de morbilidad y mortalidad. La integración de medidas de resultado basadas en la mejor evidencia científica disponible en los estudios de evaluación económica permitiría una mejor calidad de los análisis realizados en términos de validez interna o rigor metodológico<sup>27,28</sup>.

A partir de los apuntes metodológicos descritos anteriormente, pueden señalarse algunas limitaciones al análisis realizado. La primera de ellas corresponde al uso del porcentaje de reducción del colesterol como medida de efectividad. El uso de una medida de resultado intermedio en lugar de una de resultado final, como pudiera ser el número de sucesos cardiovasculares o las muertes evitadas, está justificada en la inexistencia de medidas de resultado final para todas las estatinas y dosis, aunque sí existe evidencia en prevención primaria y secundaria de alguna de ellas<sup>9-14</sup>. La segunda hace referencia a los costes incluidos en el análisis. El hecho de incluir únicamente como costes directos los precios de venta de los fármacos puede justificarse en la asunción plausible de que no existen elementos de coste diferenciales entre las distintas estatinas, caso del número de visitas médicas, los costes derivados de los efectos secundarios o los ingresos hospitalarios debidos a los tratamientos farmacológicos. Y la tercera hace referencia a la inclusión en el análisis de aquellas estatinas y dosis disponibles en el mercado español en 1998 para las que el metaanálisis identificado en la búsqueda

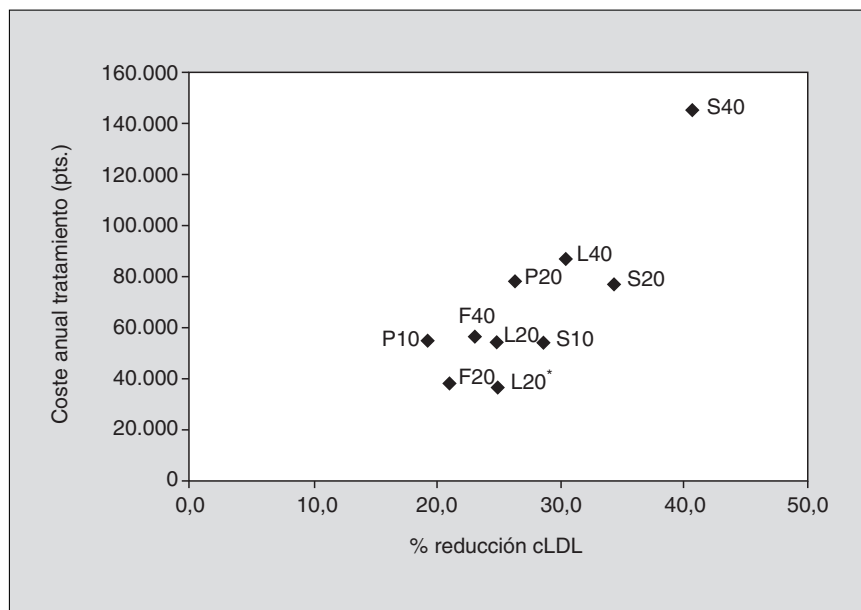


Figura 1. Coste anual del tratamiento por porcentaje de reducción del colesterol-LDL.



bibliográfica permitía obtener resultados de efectividad. La reciente introducción en el mercado de dos nuevas estatinas obligará a reconsiderar en el futuro los resultados de este análisis coste-efectividad, así como la selección de diferentes dosis en las ya seleccionadas.

Por último, para que los resultados de los estudios de evaluación económica tengan repercusión práctica en el diseño e implementación de políticas sanitarias son necesarios el desarrollo y la aplicación de un marco metodológico que garantice su validez, fiabilidad, reproducibilidad, transparencia, comparabilidad, calidad e interpretación en contextos sanitarios similares. Las limitaciones prácticas de los métodos de evaluación económica y la importancia de sus implicaciones han impulsado el desarrollo de proyectos nacionales y de cooperación internacional para el establecimiento de estándares, recomendaciones y guías para la homogeneización y estandarización de los métodos de evaluación económica<sup>29-35</sup>. La existencia de diferentes estándares es un ejemplo de la variabilidad en la realización e interpretación de estas técnicas. Del mismo modo, es importante una adecuada estrategia de diseminación de los resultados de los estudios económicos, que tenga en cuenta otros elementos tales como la existencia de barreras al cambio, el tiempo o el acceso a la información a los grupos de profesionales que toman las decisiones.

## Bibliografía

- Alonso I, Regidor E, Rodríguez C, Gutiérrez-Fisac JL. Principales causas de muerte en España, 1992. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 441-445.
- Gisbert R, Brosa M, Figueras M, Mindan E, Rovira J. El coste de la enfermedad en España: el coste de las enfermedades cardiovasculares. Madrid: MSD, 1997.
- Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-362.
- National Cholesterol Education Program Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). Bethesda: National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. 1993. [NIH Publication No. 93-3095].
- ATP II Panel. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269: 3015-3023.
- Plans-Rubió P. Cost-effectiveness analysis of treatments to reduce cholesterol levels, blood pressure and smoking for the prevention of coronary heart disease. Evaluative study carried out in Spain. *Pharmacoeconomics* 1998; 13 (5): 623-643.
- Field K, Thorogood M, Silagy C, Norman C, O'Neill C, Muir J. Strategies for reducing risk factors in primary care: which is most cost effective? *BMJ* 1995; 310: 1109-1112.
- Van der Weijden T, Knottnerus JA, Ament AJHA, Stoffers HEJH, Grol RPTM. Economic evaluation of cholesterol-related interventions in general practice. An appraisal of the evidence. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 586-594.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al. Prevención primaria de los eventos coronarios agudos con lovastatina en varones y mujeres con concentraciones promedio de colesterol. Resultados del AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 7: 305-314.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Ross Lorimer A, Macfarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
- Serruys PW, Foley DP, Jackson G, Bonnier H, Macaya C, Vrolix M et al. A randomized placebo controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty: final results of the fluvastatin angiographic restenosis trial (FLARE). *Eur Heart J* (en prensa).
- Finkler SA. The distinction between cost and charges. *Ann Intern Med* 1982; 96: 102-109.
- Spearman ME, Summers K, Moore V, Jacqmin R, Smith G, Groshen S. Cost-effectiveness of initial therapy with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors to treat hypercholesterolemia in a primary care setting of a managed care organization. *Clin Ther* 1997; 19: 582-602.
- Kong SX, Gandhi SK, Crawford SY, Seeger JD. Pharmacoeconomic evaluation of HMG-CoA reductase inhibitors in the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Man Care* 1996; 2: 1055-1073.
- Blum CB. Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Am J Cardiol* 1994; 73: 3-11.
- Martens LL, Guibert R. Cost-effectiveness of lipid-modifying therapy in Canada: Comparison of HMG-CoA reductase inhibitors in the primary prevention of coronary heart disease. *Clin Ther* 1994; 16: 1052-1062.
- Kong SX, Crawford SY, Gandhi SK, Seeger JD, Schumock GT, Lam NP et al. Efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors in the treatment of hypercholesterolemia: a meta-analysis of clinical trials. *Clin Ther* 1997; 19: 778-797.
- Jovell AJ, Navarro-Rubio MD, Aymerich M, Serra-Prat M. Metodología de diseño y elaboración de guías de práctica clínica en atención primaria. *Aten Primaria* 1997; 20: 259-266.
- Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes (2.ª ed.). Nueva York: Oxford University Press, 1997.
- Pérez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masià R, Marrugat J and the REGICOR Investigators. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990-1992. *Intern J Epidemiol* 1998; 27: 599-604.
- Masià R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 707-715.
- Sentí M, Masià J, Pena A, Elosua R, Aubó C, Bosch M et al. Determinantes antropométricos de la concentración sérica del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad en un estudio de base poblacional. El estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 979-987.
- Brotons C. Implicaciones en la práctica clínica de los megaestudios sobre prevención primaria con estatinas. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 295-299.
- Jovell AJ, Jovell E. Evidencia científica y análisis económico: ¿dos conceptos excluyentes? *Revista Española de Farmacoeconomía* 1998; junio: 23-29.
- Bradshaw N, Walker R. Prescription of statins: cost implications of evidence-based treatment applied to a health authority population. *J Clin Pharm Ther* 1997; 22: 379-389.

29. Rovira J. Standardizing economic appraisal of health technologies in the European Union. *Soc Sci Med* 1994; 38: 1675-1678.
30. Report from the EUR-ASSESS project. EUR-ASSESS project subgroup on dissemination and evaluation of impact. *Int J Technol Assess Health Care* 1997; 13: 220-286.
31. Australia Commonwealth Department of Health, Housing and Community Services. Guidelines for the pharmaceutical industry on preparation of submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Canberra: Commonwealth Department, 1992.
32. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals: Canada. Ottawa: CCOHTA, 1994.
33. Ontario Ministry of Health. Ontario guidelines for economic analysis of pharmaceutical products. Toronto: Ontario Ministry of Health, 1994.
34. England and Wales Department of Health. Guidelines on good practice in the conduct of economic evaluation of medicines. London: Department of Health, 1994.
35. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, editors. Cost-effectiveness in health care and medicine. Nueva York: Oxford University Press, 1996.